

Derwent Data Available on Delphion > Click Here

[Log In](#) [Order Form](#) [View Cart](#)

The Delphion Integrated View Purchase Document: Other Views:
[More choices...](#) [Derwent...](#)

INPADOC Record

Title: KR9611238B1: OMEPRAZOLE PREPARATION AND ITS PROCESS

Country: KR Republic of Korea

Kind: B1 Examined Patent Application, Second Publication; since 970930 Granted Patent

Inventor(s): YU, SANG - HYUN, Republic of Korea
 LEE, JUNG - SANG, Republic of Korea
 RYU, KIL - SOO, Republic of Korea
 NAM, MI - SOON, Republic of Korea
 BAEK, SEUNG - JAE, Republic of Korea
 KIM, SANG - HO, Republic of Korea [No Image](#)

Applicant/Assignee
[Inquire Regarding Licensing](#)

Issued/Filed Dates: Aug. 21, 1996 / July 5, 1993

Application Number: KR1993000012580

IPC Class: [A61K 31/415; A61K 31/44;](#)

ECLA Code: none

Priority Number(s): July 5, 1993 KR1993000012580

Abstract: The acid-resistant omeprazole preparation is composed of a medicine layer containing omeprazole; and an enteric coating layer containing enteric polymer. It is particularly prepared by introducing a concentration gradient in one layer or both layers of the medicinal substance layer and the enteric coating layer. The more outer, the thinner the concentration of the medicinal substance layer is. And the more outer, the denser the concentration of the enteric polymer is.

Family: none

Correspondent Info: DERABS C1999-284997 DERABS C1999-284997

Cited References: No patents reference this one

BEST AVAILABLE COPY

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 특허공보(B1)

51) Int. Cl.

A61K 31 /415

A61K 31 /44

(21) 출원번호

특1993-0012580

(22) 출원일자

1993년07월05일

(73) 특허권자

주식회사 코오롱 하기주

서울특별시 종로구 무교동 45

(72) 발명자

경기도 용인군 구성면 마북리 251-4 시은빌라 101동 101호

이정상

경기도 용인군 구성면 마북리 251-4 시은빌라 103동 102호

류길수

경기도 용인군 구성면 마북리 251-4 시은빌라 101동 101호

남미순

경기도 용인군 구성면 마북리 251-4 시은빌라 102동 101호

백승재

경기도 용인군 구성면 마북리 251-4 시은빌라 103동 102호

김상호

경기도 부천시 원미구 원종동 삼신아파트 다목 401호

박사릉

(74) 대리인

서울 : 010-12345678
전화번호 : 02-1234-5678

(54) 산에서 불안정한 화학물의 경구 제형 및 그 제조방법

1. 억

내용없음.

2. 양도

3. 상.부

[방법의 명칭]

산에서 불안정한 화학물의 경구 제형 및 그 제조방법

[도면의 간단한 설명]

제1도는 본 발명에 의한 최종제형이 과립제인 경우의 단면도이다.

제2도는 본 발명에 의한 제형의 악류함유층의 능도구배를 나타낸다.

제3도는 본 발명에 의한 제형의 장용피총의 능도구배를 나타낸다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 오메프라졸을 함유하는 새로운 안정화 경구 제형 및 그 제조방법에 관한 것이다.

'1산분비에 관하여는 프로톤 펌프를 저해하여 강력한 위산분비 억제작용을 가지고 있는 오메프라졸, 5-애atak-2-[[(4-네이트시-3,5-디에틸-2-피리디닐)애릴] 솔피닐]-1H-벤조이미다졸은 최근 새로운 위 및 심이지점궤양 치료제로 주목받고 있다. 그러나 오메프라졸은 암란리 조건 하에서는 안정하지만 산 또는 중성 매질 하에서는 쉽게 분해, 변형되어 그 약효를 살피하기 쉽다. 예를 들면, pH값이 4미만인 수용액에서 오메프라졸의 반감기는 10분 미만이고, pH값이 7에서 그것의 반감기는 약14시간이나, pH값이 7보다 높은 물액에서의 안정성을 보다 증가한다(Pillbrant Cederberg의 Scand. J. Gastroenterology 1985, 20(Suppl. 108) pp113-120).

그러므로, 오메프라졸의 안정화 경구 약제는 오메프라졸이 산성 위액에서 분해되지 않고 통과하여 소장에 도달할 수 있도록 설계되어야 한다. 그리고, 오메프라졸 약제에서 오메프라졸의 용출 속도가 오메프라졸의 흡수량에 영향을 주므로, 복수시에 위를 통과해야 할 뿐만 아니라 장에서 유효성분이 신속하게 방출될 수 있는 형태어야 한다.

오메프라졸의 동상적인 제조 방법인 대한민국 특허공고 제91-45789호에서는 오메프라졸과 안정화제를 혼가하여 펠리트를 제조하고, 수난용성 쿠리어를 분리층을 피복시킨 후 최종적으로 장용피총을 형성시켜 오메프라졸을 제조하는 방법이 기술되어 있다. 그러나 이 방법에 의한 오메프라졸 제제는 오메프라졸과 혼가제를 혼합하여 윤활, 솔윤, 암윤, 건조, 입자선 등 등의 과정을 거친 후에야 펠리트가 제조되고, 이를 다시 내피층은 1차 코팅하고 그 위에 장용피를 2차 코팅을 하는 통일 복잡한 과정을 거친 후 캡슐에 충전하여야 한다. 따라서, 공정도 복잡할 뿐만 아니라 작업시간도 긴 단점이 있다.

또한, 대한민국 특허공보 제91-2841호에서도 오메프라졸을 함유하는 핵에 수난용성 피막를 절과 수난용성 세럼을 질로써 이를 물질로 중간 피복층을 입히고 그 위에 장용성 약을 피복하는 방법, 즉 2회 코팅방법을 도입하고 있어 작업이 복잡하니 그에 따른 수요 하락의 문제점이 있다.

상기와 같은 문제점을 해결하기 위하여 본 발명자들은 구배 코팅(gradient coating)방법을 연구하였다. 기존의 오메프라졸 경우 약제들이 악류함유층과 장용피총 사이에 내피층(또는, 중간 피복층)을 두는 이유가 오메프라졸 함유 코어에 직접 장용피총이 코팅되면 장용피총의 산성을 차이 오메프라졸과 접촉하여 산에 약한 오메프라졸을 분해, 회색시키기 때문이라는 데 확인하여 이를 해결하는 방법을 연구하였다. 본 발명자들은 유동층 코팅 장치 및 서클레이트를 이용하여 조성 상의 구배를 만들면서 한 공정상에서 연속 코팅하여 내피층 또는 중간피복층이 필요없는 최종 제형을 만들어 낸으로써 내산성 및 보관안정성이 우수하며 오메프라졸의 분해가 일어나지 않으면서도 기존의 방법에 의해 제조공정이나 작업시간이 짧고 수요가 높은 경구제형을 만들 수 있다는 사실을 발견하여 본 발명을 완성하게 되었다.

본 발명은 오메프라졸을 약물로 함유하는 악류함유층에 장용풀리어를 함유하는 장용층을 코팅하는 오메프라졸의 경구 제형에 있어서, 악류함유층, 장용피총의 어느 한층 또는 두 층 모두에서 악류함유층의 오메프라졸 및 장용피총의 장용풀리어가 그 내부와 외부 사이에 능도의 구배를 갖도록 하여 보다 안정화되고, 하나의 제조공정으로 간편히 제조되는 새로운 오메프라졸의 경구 제형 및 그 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

본 발명의 경구 제형은 오메프라졸을 알카리성 안정화제와 암란리성 또는 중성 결합제를 함유하는 혼합물을 이용하여 제작되는 부합제 분말과 함께 코어를 만들되, 중심 부분에서 외부로 칼수록 오메프라졸의 함량이 감소하여 결국에는 오메프라졸의 함량이 0이 되고, 그 시점에서부터 바로 장용풀리어를 조금씩 입히기 시작하여 최종에는 장용풀리어의 함량이 80%이상이 되도록 연속 코팅된다. 본 발명의 혼신의 조성을 연속적으로 구배시키는 방법은 적용하는 기계장치에 따라서 세밀제, 과립제, 정제 등에 공히 적용할 수 있으며, 또한 캡슐제에도 적용할 수 있다.

본 발명에 사용되는 성분으로는 오메프라졸, 오메프라졸 안경화제, 결합제, 부형제, 잠용증리미, 가소제, 유화제, 무기염
가루 등이 사용된다. 자세하게는 오메프라졸의 안경화제로 기존의 제산제, 악산의 무기염, 악산의 유기염, 염기성 아미노
산 등을 사용할 수 있다. 예를 들면, 수산화알루미늄, 수산화암모늄, 수산화마그네슘, 탄산마그네슘, 탄산암
모늄, 인산암모늄, 인산암술, 인산나트륨, 인산칼륨, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 시트르산암
모늄, 시트르산칼슘, 시트르산나트륨, 시트르산칼륨, 산화마그네슘, $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 8\text{MgCO}_3 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, $\text{Mg-Al(OH)}_2\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 아트기닌, 리진, 히스티딘, 무수규산, 규산칼슘, 수크로스, 지방산에스테르 등을 단독 또는 혼합하여 사
용할 수도 있으며, 더욱이 본 발명에서는 N-메틸글루카민, 글루코스아민과 같은 아미노수가 및 카프릭산, 라우릭산 등의
지방산의 나트륨염, 칼슘염, 칼슘염, 마그네슘염 중에서 선택된 단일률 또는 그 혼합률을 사용하였다. 이를 중에서 특히,
N-메틸글루카민은 사용하는 것이 바람직하다.

결합제 및 부형제는 제약상 허용되며 물에 신속히 용해하는 것은 어느 것이나 사용할 수 있으며, 바람직하게는 결합제로
는 하이드록시프로필셀룰로스나 하이드록시프로필메틸셀룰로스를 사용하고, 부형제로는 만니톨을 사용하는 것이 적당하다.
장용플리미는 메타크릴산과 메타크릴산메틸에스테르의 공중합체(емых마사의 Eudragit, FMC 코오포레이션사의
Aquateric, 바스프사의 Coating CE 5142), 세동로오스아세테이트프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스프탈레이트, 쿨
리비닐아세테이트프탈레이트, 카르복시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스아세테이트숙시네이트, 폴리아크릴
산유도체, 악진산 등을 사용할 수 있으며, 바람직하기로는 하이드록시프로필메틸셀룰로스아세테이트숙시네이트, 메타크릴산
과 메타크릴산메틸에스테르의 공중합체가 적당하다. 가소제로는 세틸알코올, 스테아릴알코올, 트리아세틴, 시트르산에스
테르, 프탈산에스테르, 디부틸숙시네이트, 디부틸프탈레이트, 디에틸프탈레이트, 에틸렌글리콜모노에틸에테르, 폴리에틸
엔글리콜, 디메틸풀리실록산, 프로필렌카보에니트, 트리에틸시트레이트와 같은 제약상 허용되는 것 또는 이와 유사한 가
소제로 임의로 사용할 수가 있으며, 이를 가소제로 사용하지 않을 수도 있다. 또한, 유화제로는 소듐라우릴설페이트, 소
듐비탄에스테르류 등을 사용할 수도 있고, 사용하지 않을 수도 있다.

3) 본 발명을 더욱 자세히 설명하면 다음과 같다.

제1

색은 코팅 씨드를 제공하기 위한 백당 결정으로 조성의 구배가 없고 그 크기는 100마이크로미터에서 2000마이크로미터 사
인의 크기이며, 바람직하기로는 600마이크로미터에서 710마이크로미터사이(32~24마이크로미터사이)가 적당하다.

약물함유층

4) 본 발명에서 약물함유층이란 액 및 장용용을 제외한 오메프라졸 함유층을 칭하는 것으로, 오메프라졸, 안경화제, 결합제,
부형제 등으로 이루어져 있으며, 오메프라졸 안경화제로 뛰어난 기술한 것과 같은 알칼리 첨가물을 모두 적용할 수 있으
나, 바람직하게는 N-메틸글루카민, 글루코스아민과 같은 아미노수가 또는 카프릭산, 라우릭산 등의 지방산의 나트륨염,
칼슘염, 칼슘염, 마그네슘염을 단독 또는 혼합 사용하여 소량의 수분을 첨가하였을 경우, pH값 8이상의 환경을 만들어준
다. 결합제 및 부형제는 제약상 허용되며 물에 신속히 용해되는 것을 사용하며, 바람직하게는 결합제로 하이드록시 프로필
셀룰로스나 하이드록시프로필메틸셀룰로스를 사용하고 부형제로는 만니톨을 사용하는 것이 적당하다. 여기서 약물함유층은
오메프라졸의 능도 구배가 중심부에서 외부로 갈수록 얕게 주어져 있어서 약물함유층의 가장 외부에는 오메프라졸이 포함
되어 있지 않고 안경화제, 결합제, 부형제 등으로 이루어져 있으며, 유화제를 첨가할 수도 있다. 약물함유층의 두께는 원
하는 과정제의 크기에 따라 임의로 정할 수 있으나, 바람직하게는 100마이크로미터에서부터 1000마이크로미터 두께가 적
당하다.

장용피총

5) 본 발명에서 장용피총이란 장용플리미가 포함된 총을 칭하는 것으로 장용플리미, 결합제, 가소제, 유화제, 무기염가루 등
으로 이루어져 있다. 장용플리미는 상기한 것들을 모두 적용할 수 있으나, 바람직하게는 하이드록시프로필메틸셀룰로스아세
테이트숙시네이트, 메타크릴산과 메타크릴산메틸에스테르의 공중합체가 적당하다. 결합제는 제약상 허용되며 물에 신속히
용해되는 것을 사용하며 바람직하게는 하이드록시프로필셀룰로스나 하이드록시프로필메틸셀룰로스를 사용하는 것이 적당하다.
기기첨가물로는 활석이나 산화티타늄이 적당하다. 가스제 및 유화제로는 상기한 것들을 모두 적용할 수 있으나 적용하지

날을 수도 있다. 장용층의 두께는 10마이크로미터에서부터 500마이크로미터 사이가 적당하며, 10마이크로미터보다 얇은 경우 위액이 투과되어 오메프라졸이 분해·변색되며 500마이크로미터보다 두꺼운 경우 약물이 관액에서 신속하게 방출되지는 않는다. 바람직하게는 20 마이크로미터에서 100마이크로미터 사이가 적당하여, 더욱 바람직하게는 40마이크로미터에서 60 마이크로미터 사이가 적당하다.

내관제형

본 발명에 의한 최종 제형의 모양을 제1도에 나타내었다(과립제의 경우). 제형에 따라서 핵은 없을 수도 있다.

제1도에서 보는 바와 같이, 본 발명의 경우 제형은 핵, 약물함유층, 장용피층으로 이루어져 있다. 핵은 코오팅 씨드를 제공하기 위한 백당 결정으로 조성의 구배가 없으나, 약물함유층은 오메프라졸의 농도 구배가 중심에서 외부로 감수록 얕게 되어져 있고, 장용피층은 장용폴리머의 농도 구배가 중심에서 외부로 감수록 전하게 주어져 있다. 이러한 농도 구배는 약물함유층 및 장용피층의 어느 한 층에만 도입될 수도 있고, 두 층 모두에 도입될 수도 있다.

간간의 보관안정성을 얻기 위하여 오메프라졸의 최종제형의 수분함량을 낮게 유지시키는 것이 중요하며, 바람직하게는 수분 함량이 1.0종량%를 초과하지 않는 것이 좋다.

구배코팅방법

로터리형 유동장치(Glatt GPCG1)에 약제 투입시 서클레이터를 통하여 주입하고 서클레이터에 마이크로 평프를 통하여 연속적으로 구배층액 투입량을 증가시킨다. 여기서 구배층액이란 약물함유층의 경우에 오메프라졸이 포함되어 있지 않은 안정화제, 결합제, 부임제등의 용액이며, 장용피층의 경우에는 장용폴리머 용액이다.

본 구배 코팅 방법에 의해 구배된 오메프라졸 함량은 구형과링의 중심으로부터 제2도에 나타낸 바와 같은 분포를 가질 때 가장 바람직하다.

또한, 장용폴리머는 약물함유층으로부터 제3도와 같은 분포를 가질 때 가장 바람직하다.

이하, 본 실시예는 본 발명의 특성을 보다 자세히 설명하는 것이다. 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다. 여기서 모든 양과 비율은 종량기준이다.

실시예 1

약물함유층의 조성에는 특별한 제한은 없으나 로터리형 유동장치(Glatt GPCG1)를 사용하기 위해서는 더욱 조성이 적당하다.

오메프라졸의 경우제형을 제조하기 위하여 500~710마이크로미터(32~43미리) 크기의 백당 결정을 로터리형 유동장치에 넣고 모터를 300rpm으로 회전시켰다. 그리고, 안니톨 분말(일자 크기 : 100마이크로미터 이하)을 분당 12그램씩 투입하면서 아래의 조성으로 이루어진 분산용액을 분당 8㎖씩 분무하여 오메프라졸을 코팅시켰다.

(1)와 동시에 연속적으로 다음과 같은 구배 용액의 투입량을 증가시켰다.

초기용액 조성 : 오메프라졸

12

N-메틸글루카민

1

아이드록시프로필셀룰로스

2

2-클로우릴슬레이트

0.3

수분

86

단니辱 분말 100

1) 배용액 조성 : N-메틸글루카민 1

하드록시프로필셀룰로스 2

아데라우팅슬레이트 0.3

수류수 86

단니辱 분말 100

상용피용 조성으로는 다음 조성을 적용하였다.

초기용액 조성 : 하드록시프로필셀룰로스 10

수석 13

디에틸프탈레이트 0.3

수류수 1000

2) 배용액 조성 : 하드록시프로필메틸셀룰로스-

(1) 세티아이트속시네이트 10

수석 8

디에틸프탈레이트 0.3

수류수 1000

이때의 제조 기기 및 운전조건은 다음과 같았다.

장치 : GPG를 구비한 Glatt GPCG1, 분무노즐 : 1.0mm 노즐방향 : 절선방향, 유입공기온도 : 30~40°C, 공기유입속도 : 4.5~6.5m/s, 로터디스크속도 : 250~360rpm, 평프속도 : 10L/min

실시예 2

이기 운전조건은 실시예1 과 같으며, 적용 조성을 다음과 같았다.

초기용액 조성 : 오메프라졸 12

글루코스아민 1

하이드록시프로필메틸셀룰로스 2

모원80(분산제의 상품명) 0.3

수류수 86

단니辱 분말 100

구배용액 조성 : N-메틸글루카민

히드록시프로필메틸셀룰로스	2
트리에틸아민	0.3
셀류수	66
만니톨 분말	100

상용파충 조성으로 다음 조성을 적용하였다.

기용액 조성 : 히드록시프로필메틸셀룰로스	10
나석	13
디에틸프탈레이트	0.3
셀류수	1000

구배용액 조성 : 메타크로掩饰과 메타크리산

데릴에스테르의 공통합제	10
나석	5
디리에틸시트레이트	0.3
셀류수	1000

비교실험 1

아래의 조성물질들 중 건조성분(A)을 먼저 혼합하고, 오메프라졸을 함유하는 파밀화액상물(B)을 건조성분에 첨가하여 습기 흡착하고, 젖은 면어리를 압착기를 통하여 압착하여 구형화시켜 젤리트로 만들었다.

건조성분(A) : 만니톨	66
바로스 무수물	3
히드록시프로필셀룰로스	3
미세결정상 셀룰로스	2
파밀화 액상물(B) : 오메프라졸	8
소듐라우릴설페이스	0.2
인산수소이나트륨	0.3
셀류수	18

아래의 분리용(C) 코팅용액으로 유동을 장치에서 분리용을 코팅하고 난 후, 장용피 코팅용액(D)으로 35~40마이크로미터

1-2계로 코팅하여 오메프라졸 과립을 제조하였다.

내피층 코팅용액(C) : 히드록시프로필메틸셀룰로스- 5

수분율 95

상용피층 코팅용액(D) : 히드록시프로필에파- 10

상용로스포탈레이트

기름암코올 1

내판율 90

비교실시에 2

각조성분 및 과립액상물의 조성은 비교실시에 1과 같고 내피층 및 상용피층의 코팅용액 조성은 다음과 같고 잠용피층의 조성은 35~40마이크로미터로 하였다.

내피층 코팅용액(C) : 폴리비닐파미리온 10

수수락토스 200

내판율 90

상용피층 코팅액(D) : 유드라켓L300 2

상용프탈레이트 30

기름프탈레이트 1

상석 5

상화티타늄 1

수분율 70

실험에 1 : 내산성 시험

1시에 및 비교실시에에서 제조된 잠용성 오메프라졸 과립을 대한 약전에 기술되어 있는 대로 제1용액에 넣고 37°C, 100rpm의 속도로 페들을 사용하여 내산성 시험을 하여 1시간 간격을 각 과립의 외관을 관찰하였다. 그 결과는 다음 표 1과 같았다.

시료 \ 시간	1시간	2시간	3시간
실시예 1	백색	백색	백색
실시예 2	백색	백색	백색
비교실시예 1	백색	백색	간백색
비교실시예 2	백색	백색	간백색

(1) 시예에서는 제조된 장용성 과립은 3시간 동안 내산성 시험후에도 변화가 없었으나 비교실시예의 경우 3시간 후에는 갈색을 변하였다.

시험 예 2 : 보관 안정성 시험

(1)의 실시예 및 비교실시예에서 제조된 장용성 오메프라졸 과립을 40°C, 상대습도 75%의 조건에서 5일 및 10일간 저장하여 각 장용성 오메프라졸 과립의 외관을 관찰하였다. 그 결과 다음의 표 2와 같았다.

[표 2]

시료 \ 보관기간	5일	10일
실시예 1	백색	백색
실시예 2	백색	백색
비교실시예 1	백색	간백색
비교실시예 2	백색	간백색

(1) 시예 1 및 2에서 제조된 각각의 오메프라졸 과립은 보관 기간 10일 후에도 변화가 없으나 비교실시예 1 및 2의 경우에 5~10일 보관후에 색상이 갈색으로 변하였다.

시험 예 3 : 오메프라졸 함량 비교 시험

(1)의 두 비교제를 위하여 각 과립을 40°C, 상대습도 75%의 조건에서 7일간 보관한 다음, HPLC를 이용하여 과립 중 남아있는 오메프라졸의 함량을 측정하였다. 그 결과는 다음 표 3과 같았다.

[표 3]

시료	평균함량(%)
실시예 1	87
실시예 2	98
비교실시예 1	86
비교실시예 2	89

(이상의 결과로부터, 구배 코팅이 기존의 두 음 코팅보다 오메프라졸 안정화효과가 뛰어남을 알 수 있다.)

⑦) 경구적 특징

경구항 1. 오메프라졸은 약물로 함유하는 약물함유층에 잠용플리머를 함유하는 잠용층을 코팅한 오메프라졸의 경우 개형에 있어서, 약물함유층 및 잠용층의 어느 한 층 또는 두 층 모두에 농도 구배를 도입하여, 이때, 약물함유층의 농도구배는 오메프라졸의 농도가 중심에서 외부로 갈수록 얕게 주어지고, 잠용층의 농도구배는 잠용플리머의 농도가 중심에서 외부로 갈수록 전하게 주어진 것을 특징으로 하는 오메프라졸 경구 제형.

경구항 2. 제1항에 있어서, 약물함유층 내에 백당 결정의 코어가 존재함을 특징으로 하는 오메프라졸 경구 제형.

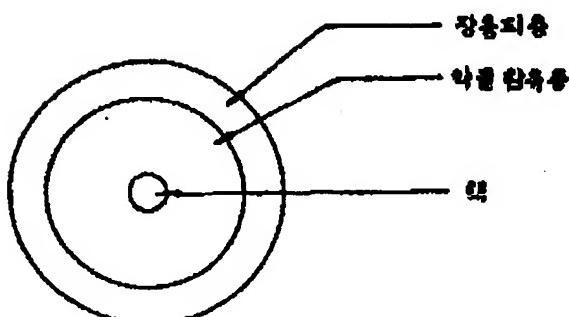
경구항 3. 제1항 내지 제3항에 있어서, 약물함유층의 두께가 100~1000μ임을 특징으로 하는 오메프라졸 경구 제형.

경구항 4. 제1항 또는 제2항에 있어서, 잠용층의 두께가 10~50μ임을 특징으로 하는 오메프라졸 경우 제형.

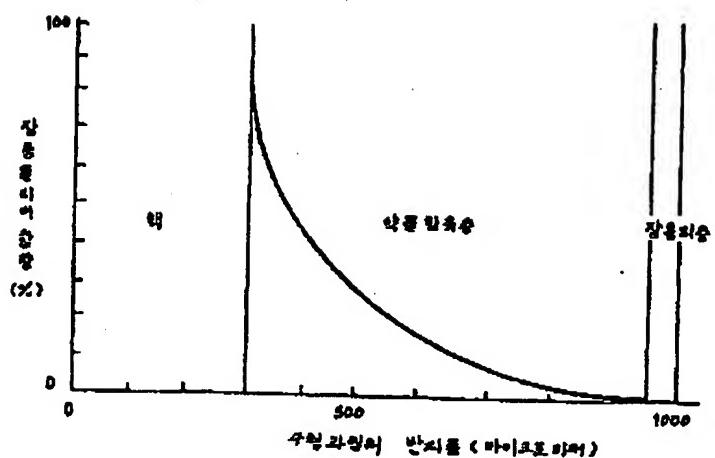
경구항 5. 오메프라졸은 약물로 함유하는 약물함유층에 잠용플리머를 함유하는 잠용층을 코팅하는 오메프라졸 경우 개형의 제조방법에 있어서, 약물함유층 및 잠용층의 어느 한 층 또는 두 층 모두에 농도 구배를 도입하여, 이때, 약물함유층은 오메프라졸의 농도가 중심에서 외부로 갈수록 얕게 주어진 농도 구배를 갖도록 코팅하고, 잠용피층은 잠용플리머의 농도가 중심에서 외부로 갈수록 전하게 주어진 농도 구배를 갖도록 코팅함을 특징으로 하는 오메프라졸 경구 제형의 제조 방법.

⑧)

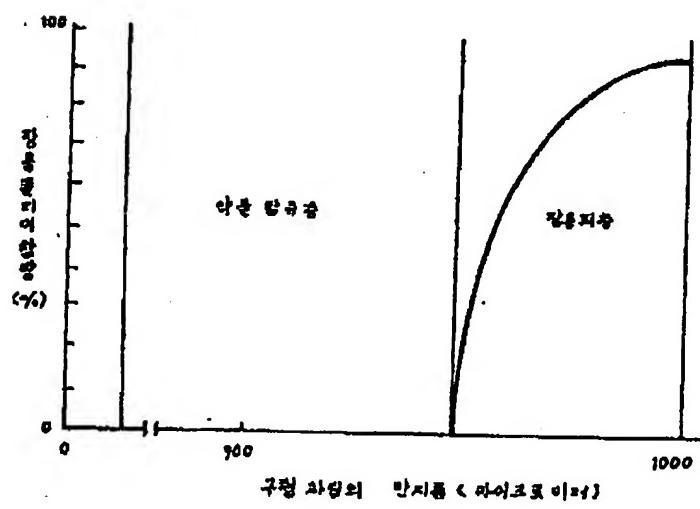
도면 1



도면2



도면3



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.